

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1910-1911. — N° 80

ESSAI EXPÉRIMENTAL ET CLINIQUE
SUR L'ACTION CHOLAGOGUE DE
L'ACIDE OLÉIQUE

(Son Emploi dans la Lithiase biliaire et dans d'autres Affections Hépatiques)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 21 Janvier 1911

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jean CLAIR

Né à Caluire (Rhône), le 6 Juin 1878



IMPRIMERIE P. COLOMBIER

30, Rue des Maisons-Neuves, angle rue Victor-Hugo

VILLEURBANNE

—
1911

ESSAI EXPÉRIMENTAL ET CLINIQUE

SUR L'ACTION CHOLAGOGUE DE

L'ACIDE OLÉIQUE

(Son Emploi dans la Lithiase biliaire et dans d'autres Affections Hépatiques)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 21 Janvier 1911

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jean CLAIR

Né à Caluire (Rhône), le 6 Juin 1878



IMPRIMERIE P. COLOMBIER

30, Rue des Maisons-Neuves, angle rue Victor-Hugo

VILLEURBANNE

—
1911

PERSONNEL DE LA FACULTE

MM. HUGOUNENQ..... DOYEN.
J. COURMONT..... ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CHAUVEAU, AUGAGNEUR, MONOYER, SOULIER, TRIPIER, CAZENEUVE, LÉPINE

PROFESSEURS

Cliniques médicales.....	MM. TEISSIER.
Cliniques chirurgicales.....	ROQUE.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	BARD.
Clinique ophtalmologique.....	PONCET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	JABOULAY.
Clinique des maladies mentales.....	FABRE.
Clinique des maladies des enfants.....	ROLLET.
Clinique des maladies des femmes.....	NICOLAS.
Physique médicale.....	PIERRET.
Chimie médicale et pharmaceutique.....	WEILL.
Chimie organique et Toxicologie.....	POLLOSSON (A.).
Matière médicale et Botanique.....	CLUZET.
Parasitologie et Histoire naturelle et médicale.....	HUGOUNENQ.
Anatomie.....	MOREL.
Anatomie générale et Histologie.....	BEAUVISAGE.
Physiologie.....	GUIART.
Pathologie interne.....	TESTUT.
Pathologie et Thérapeutique générales.....	RENAUT.
Anatomie pathologique.....	MORAT.
Médecine opératoire.....	COLLET.
Médecine expérimentale et comparée.....	COURMONT (P.).
Médecine légale.....	PAVIOT.
Hygiène.....	POLLOSSON (M.).
Thérapeutique.....	ARLOING.
Pharmacologie.....	LACASSAGNE.
	COURMONT (J.)
	PIC.
	FLORENCE.

PROFESSEURS ADJOINTS

Physiologie, cours complémentaire.....	DOYON.
Maladies des oreilles, du nez et du larynx.....	LANNOIS.
Pathologie externe.....	VALLAS
Maladies des voies urinaires.....	ROCHET

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chimie minérale.....	MM. BARRAL,	agréé.
Propédeutique chirurgicale.....	BERARD,	—
Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN,	—
Chirurgie infantile.....	NOVE-JOSSERAND	—
Accouchements.....	COMMANDEUR,	—
Matière médicale.....	MOREAU,	—
Embryologie.....	REGAUD,	—
Anatomie topographique.....	PATEL,	—
Botanique.....	BRETIN	—

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
SAMBUC.	J. LÉPINE.	NOGIER	TAVERNIER
REGAUD.	LESIEUR.	LATARJET	CADE
COMMANDEUR.	MARTIN (Et.).	BRETIN	MOURIQUAND
GAYET.	LAROYENNE.	LERICHE	ARLOING (F.)
NEVEU-LEMAIRE	VORON.	THEVENOT	GUILLEMARD
PATEL.			

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. A. PIC, président;

MM. Paul COURMONT, assesseur; SAMBUC et F. ARLOING, agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE
LE DOCTEUR JEAN CLAIR

A MA MÈRE ET A MON FRÈRE

*Témoignage de reconnaissance
et de profonde affection.*

A TOUS MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur PIC

MÉDECIN DES HÔPITAUX
PROFESSEUR DE THÉRAPEUTIQUE DE LA FACULTÉ DE LYON

Nous le remercions de l'obligeance qu'il nous a témoignée et du grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de notre thèse.

A TOUS MES MAÎTRES DE L'UNIVERSITÉ
ET DES HÔPITAUX DE LYON

A Messieurs les Docteurs GIRARD, GENTIL
et HINGLAIS

Qui m'ont offert largement leur très précieuse collaboration dans l'élaboration de ce travail.

INTRODUCTION

Si, jusqu'à ce jour, le corps médical est presque unanime à utiliser l'huile d'olive dans le traitement de la lithiase hépatique, le mode d'action de ce médicament ne semble pas avoir encore été précisé d'une façon très satisfaisante.

Nous indiquons, plus loin, les différentes hypothèses qui ont été établies à ce sujet; nous ne retiendrons, dans cette introduction destinée à l'exposé de notre plan, que celle de M. Artault de Vevey, qui signale l'acide oléique comme le principe actif de l'huile. Or, cet acide gras se rencontre en très infime quantité, à l'état de liberté, dans l'huile d'olive ordinaire.

Il nous a semblé que, à côté de l'huile d'olive, l'acide oléique méritait une place à part dans la pharmacopée hépatique, et, par suite, qu'il pourrait être intéressant et, peut-être, profitable d'en faire l'étude au point de vue chimique, expérimental et clinique.

Il est même surprenant, à notre avis, que l'article de M. Artault de Vevey paru dans la Revue de thérapeutique médico-chirurgicale (15 Septembre 1901, sur « L'Action de l'acide oléique dans la colique

hépatique » n'ait pas encouragé davantage le praticien, en France du moins, à faire l'essai de ce produit ; peut-être aurait-il trouvé dans cet acide un précieux auxiliaire, que notre seule et trop courte pratique médicale est insuffisante à consacrer.

A la suite de la publication de M. Artault de Vevey, et jusqu'au début de cette année, nous n'avons pu trouver aucun article ou travail signalant l'acide oléique médicament. Le 22 janvier 1910, le D^r Girard, publiait dans la Province médicale un article sur « L'action de l'acide oléique dans les affections hépatiques ». Cette publication restait dans le domaine purement clinique et ne faisait guère que signaler, comme d'ailleurs celle de M. Artault de Vevey, un certain nombre d'observations, toutes à résultat positif.

C'est à la lecture de cette courte publication et aussi sur les conseils de son auteur, que nous avons songé à choisir ce sujet comme objet de notre thèse inaugurale.

Avant d'aborder l'étude de l'acide oléique, il nous a semblé nécessaire de passer en revue, dans un court chapitre, les divers médicaments utilisés dans le traitement des affections du foie.

Nous étudierons ensuite plus spécialement l'acide oléique aux divers points de vue :

- 1^o Chimique ;
- 2^o Physiologique ;
- 3^o Pathologique.

De cette division découleront les 4 chapitres de notre travail.

CHAPITRE PREMIER

Les Médicaments Cholagogues

Bien que les affections hépatiques, si l'on fait exception pour le cancer primitif du foie, soient rarement primitives, il faut reconnaître qu'il existe un groupe de médicaments qui s'adressent tout spécialement à la fonction biliaire et qui, sous le nom de cholagogues, facilitent et augmentent d'une façon variable la sécrétion et l'excrétion biliaires.

Tous ces agents sont des produits à action symptomatique, c'est-à-dire tous destinés à agir sur l'effet bien plus que sur la cause pathogène ; ils sont tous ou presque tous destinés à provoquer une excitation de la cellule hépatique et, par suite, à augmenter l'afflux biliaire, ceci dans le but de combattre l'intoxication ou de ramener à des fonctions plus normales un intestin privé de bile et se trouvant, de ce fait, soumis à l'action de fermentations multiples et anormales.

Nous mettons de côté, comme n'ayant pas sa place dans ce travail, la thérapeutique d'hygiène et le régime que réclament les troubles de nutrition et de

circulation du foie, et aussi l'influence favorable qu'exerce l'usage des alcalins, en particulier la cure de Vichy, chez le plus grand nombre des hépatiques.

Les médicaments dits cholagogues agissent, à divers degrés, sur la sécrétion biliaire en excitant le pouvoir fonctionnel de la cellule hépatique, sur l'excrétion biliaire, en augmentant la vis à tergo, et peut-être la richesse en eau, par suite, la fluidité du contenu des voies biliaires.

Nous diviserons l'ensemble des cholagogues en plusieurs groupes, suivant l'importance de leur activité :

1° Groupe des végétaux laxatifs cholagogues.

2° Groupe des cholagogues minéraux, en particulier :

Calomel

Salicylate de soude

3° Groupe des médicaments cholagogues proprement dits et plus spécialement prescrits dans la colique hépatique, c'est-à-dire :

1° Extrait de fiel de bœuf

2° Glycérine

3° Huile d'olive

PREMIER GROUPE. — Dans ce premier groupe nous ferons rentrer l'aloès, la rhubarbe, la cascara sagrada, le podophyllin, l'évonymine, le séné, le boldo.

L'aloès est extrait des feuilles charnues de l'aloë ; son action ne s'exerce qu'en présence de la bile ;

aussi certains auteurs, comme Arnozan, conseillent-ils de l'associer au fiel de bœuf ou à du suc hépatique : il s'emploie à la dose de 0 gr. 20 à 0 gr. 40.

La rhubarbe, extrait de la racine du *Rheum*, se prescrit à la dose de 2 à 4 grammes.

La *Cascara Sagrada*, extraite de l'écorce du *Rhamnus purshiana*, s'emploie à la dose de 0 gr. 50.

Le podophyllin se retire de l'extrait alcoolique du Rhizome du *podophyllum peltatum* ; puissant cholagogue, mais toxique à haute dose ; il s'emploie à la dose de 0 gr. 01 à 0 gr. 03.

L'évonymine s'extrait du fusain, se prescrit à raison de 0 gr. 05 à 0 gr. 15 par jour.

Le séné, dont on utilise feuilles et follicules, s'emploie à la dose de 5 à 15 grammes.

Le Boldo s'emploie en infusion à la dose de 10 grammes, et en teinture au 1/5, 20 à 40 gouttes. Ce dernier n'a aucun caractère laxatif ; il agit, non seulement sur la sécrétion biliaire, mais aussi sur celle de la salive et de l'urine.

Tous ces produits, sauf le Boldo, renferment de l'acide cathartique, c'est-à-dire un corps dérivé de l'oxyméthylanthraquinone, et un assez grand nombre de glucosides et de résines, qui irritent légèrement l'intestin et déterminent une réaction laxative. L'action sur la sécrétion biliaire est d'ordre réflexe et correspond à la période d'excitation intestinale.

DEUXIÈME GROUPE. — Le calomel exerce cliniquement une action manifeste sur la sécrétion biliaire. Murchinson conseille, dans la colique hépatique,

l'emploi de doses très faibles et prescrit chaque matin, durant vingt jours, 0 gr. 01. Les expériences de MM. Morat et Doyon (1898) montrent que le calomel, à dose purgative (0 gr. 50) fait baisser la quantité de bile de moitié dans les 9 premières heures, et de plus d'un tiers pour la période de 24 heures correspondante.

Le salicylate de soude, d'après divers auteurs, en particulier Lewascheff, Prevost et Binet, Rosenberg, Chauffard, serait un cholagogue excellent ; il accroit la sécrétion biliaire, en augmentant la quantité d'eau qu'elle renferme. De plus, il ajouterait à son action cholagogue un pouvoir antiseptique et des propriétés anesthésiques. Cet ensemble, dit le professeur Chauffard, rend bien compte de l'adaptation curative toute spéciale du salicylate de soude dans la cholélithiasé. Ces données cliniques sont en désaccord avec celles expérimentales de MM. Morat et Doyon qui attribuent bien à ce produit un faible pouvoir cholagogue, mais ne lui reconnaissent aucune influence sur la variation de composition de la bile.

TROISIÈME GROUPE. — 1^o L'extrait de fiel de bœuf. L'action cholagogue de la bile est connue depuis longtemps ; en 1813, en effet. Portal signalait l'action bienfaisante de la bile d'animaux dans la colique hépatique. L. Gautier, au congrès de Montpellier, l'a vivement conseillée sous la forme pilulaire, 400 gr. de bile correspondant à 10 gr. d'extrait. Sous l'action de ce médicament, d'après M. le professeur Arnozan, le calcul n'est pas expulsé, mais le choléate de soude

que contient l'extrait, augmentant la solubilité de la cholestérine, empêche la formation de nouvelles concrétions. Pour M. Doyon, la bile serait le plus certain et peut-être le seul cholagogue vrai actuellement connu ; sous l'action de l'ingestion de ce liquide, il y a non seulement augmentation de la quantité d'eau, mais aussi des principes constituants de la bile excrétée par l'animal en expérience, notamment des sels biliaires, des graisses, des savons.

Le mécanisme de l'action cholagogue de la bile n'est pas élucidé. Pour les uns, la bile ingérée serait éliminée en nature ; pour les autres, ce liquide pourrait agir sur la cellule hépatique et produire indirectement une sécrétion plus abondante.

2° La glycérine est un alcool triatomique ; elle existe normalement dans le duodénum et l'intestin grêle par suite du dédoublement des corps gras digérés, mais elle s'y combine immédiatement avec les phosphates de l'alimentation, pour constituer des glycérophosphates qui sont absorbés et entrent dans la composition des lécithines. La glycérine, absorbée en nature, ne semble pas, d'après Ferrand, subir une évolution identique ; pour cet auteur, elle serait absorbée directement par les lymphatiques et par les ramuscules du système porte, puis pénétrerait ainsi jusqu'au foie et aux voies biliaires.

D'après Steward, comme nous le signalons plus loin, l'huile d'olive n'agirait que par la glycérine qu'elle renferme. On sait en effet que l'huile d'olive, dans l'intestin, par saponification, se dédouble en acides gras d'une part et glycérine d'autre part.

Pour cet auteur, dont les travaux sont antérieurs à ceux de Ferrand, la glycérine agirait par irritation de la muqueuse du choledoque en pénétrant par osmose dans ce conduit, après avoir traversé l'ampoule de Vater. Quoi qu'il en soit, et comme l'indique M. Gaston Lyon, si la glycérine ne dissout pas les calculs, elle paraît cependant avoir une action cholagogue assez nette.

3° L'huile d'olive est employée depuis fort longtemps dans la lithiase biliaire; Pujol, au XVII^e siècle, la conseillait déjà; à cette époque, c'était alors le remède populaire et empirique contre la cholélithiase. En France, le Docteur Feillée (d'Angers) en 1843, la préconisait; ce dernier prescrivait 125 grammes d'huile après un léger repas; le lendemain, il faisait prendre au malade 40 grammes d'huile de ricin.

D'autres auteurs conseillèrent ensuite des doses fractionnées, mais répétées pendant plusieurs jours. Les médecins américains prescrivent au contraire des doses massives, 400 grammes en une fois pris à jeun le matin; d'après ces derniers, les résultats constatés seraient surprenants: disparition des douleurs et expulsion des calculs. Touâtre, en 1886, fut le premier à constater ces résultats qui nous venaient du nouveau continent. La méthode fut publiée et expérimentée. MM. Dupré, Hayem, Chauffard demeurèrent très affirmatifs sur l'action sédative de la douleur, mais par contre nient l'expulsion des calculs. M. Villemin (de Vichy) admet que non seulement l'ingestion d'huile d'olive calme la douleur si vive de

la colique hépatique, mais qu'elle la calme presque instantanément.

M. le Professeur Teissier conseille les grands lavements d'huile d'olive répétés.

Les divers auteurs, ayant constaté les propriétés variables de l'huile, donnèrent à son action des interprétations assez différentes les unes des autres et de valeur bien discutable.

C'est ainsi que Touâtre, croyant à l'expulsion du calcul de cholestérine sous l'action de l'huile, supposait que l'huile pénétrant par endosmose le long des parois du cholédoque, le calcul devenait mou et friable, modelable suivant les exigences des voies biliaires, durant sa migration, lui facilitant ainsi son acheminement jusqu'au duodénum.

Malheureusement cette argumentation très séduisante a priori, ne répondait en rien à la réalité. Tout d'abord le sphincter d'Oddi, à l'entrée du cholédoque, empêche toute communication du duodénum avec les voies biliaires ; et d'autre part l'immersion d'un calcul de cholestérine dans un verre d'huile ne modifie ni la texture ni les dimensions du calcul, quelle que soit la durée du séjour qu'on lui fait subir.

Stewart, à son tour, chercha à donner, en 1894, une autre explication. Songeant au travail de saponification qui s'opère dans l'intestin sur l'huile ingérée, il pensa que les acides gras étaient mis en liberté, éliminés avec les autres résidus intestinaux, tandis que la glycérine déterminait sur les parois du cholédoque des ondes péristaltiques analogues à celles provoquées sur les parois de l'intestin. Le

calcul était, pour ainsi dire, balancé à chacune de ces vibrations, s'acheminant ainsi lentement à l'ampoule de Vater et, de là, au duodénum.

Nous avons signalé plus haut, à propos de la glycérine, que celle-ci serait absorbée directement par les lymphatiques pour gagner les voies biliaires en empruntant la veine porte.

L'opinion de Stewart semblerait plus rationnelle que celle de Touâtre, mais ne peut être acceptée, car, ou bien le calcul est de diamètre inférieur à celui de la lumière du cholédoque et alors la chasse biliaire d'un agent cholagogue est suffisante pour son expulsion; ou alors, c'est l'inverse qui se produit; dans ce cas, les ondes péristaltiques du cholédoque devraient ressembler à celles que provoque chez un reptile la déglutition d'une grosse proie, il faudrait que le cholédoque déglutisse un certain nombre de fois sur toute sa longueur le calcul, pour le faire progresser de la vésicule au duodénum.

A côté de ces interprétations hypothétiques, il faut placer celles plus précises de l'expérimentation. Rosemberg, dans les *Archives f. d. ges. Physiologie* (1889), rapporte que sur le chien fistulisé la sécrétion biliaire est accrue par l'ingestion d'huile, cet accroissement atteint son maximum une heure, quelquefois deux ou trois heures après son absorption.

De plus, la bile hypersécrétée est un peu plus riche en substance solide, mais surtout beaucoup plus riche en eau; son état de fluidité, de ce fait, se trouve fortement accru. Ces données sont également acceptées par Troitzky, qui voit dans cette action

cholagogue la principale raison du rôle bienfaisant de l'huile dans la lithiase biliaire.

Les résultats de Rosemberg se trouvent contredits par les expériences de MM. Doyon et Dufourt (1897); ces derniers considèrent l'huile d'olive et la glycérine comme étant sans action sur la sécrétion biliaire; toutefois, d'après ces auteurs, l'ingestion abondante d'huile augmenterait les graisses de la bile.

Bidder et Schmidt auraient reconnu que l'alimentation exclusive par les corps gras diminue plutôt la quantité de bile.

En résumé, les résultats que nous signalons, pour expliquer le mécanisme d'action de l'huile d'olive dans la cholélithiase, sont assez contradictoires; il est, par suite, difficile de conclure d'une façon précise.

A notre avis, la question pourrait être reprise d'une façon différente. Partant des données émises par Stewart, à savoir le dédoublement de l'huile dans l'intestin en glycérine et acides gras, principe que personne ne met en doute actuellement, ne pourrait-on pas, après avoir songé à la glycérine, examiner l'action des acides gras et rechercher dans cette voie la cause véritable de l'action de l'huile dans la lithiase?

L'idée, d'ailleurs, n'est pas absolument neuve. En Allemagne, dès 1897, on trouve relatées dans le *Centralblatt für der gesammte Therapie*, et dans les *Annales de Merck* (1899, p. 67; 1903, p. 70, et 1905, p. 78) des recherches intéressantes sur l'oléate de

sodium, désigné commercialement sous le nom d'eunatrol.

**D'après les recherches cliniques et expérimentales
des auteurs allemands**

L'eunatrol (oléate de sodium) jouerait un rôle assez important dans le traitement de la cholélithiase. C'est ainsi que M. Clemm (1) a démontré expérimentalement que les calculs de cholestérine se réduisaient en bouillie, au bout de peu de temps, dans une solution d'oléate de sodium, tandis que l'eau restait sans action sur les mêmes calculs. L'action cholagogue de ce produit ne se manifeste pas seulement dans l'ictère catarrhal simple, mais encore dans la cholélithiase vraie, surtout à la suite d'un long usage. D'après l'opinion de Clemm, la cholélithiase peut guérir sous l'influence de l'eunatrol.

On administre ce médicament sous forme de pilules ou de potion ; on en fait prendre 0 gr. 75 à 1 gr. matin et soir, et, s'il le faut, à midi, durant trois mois au moins. Depuis quelque temps, on a introduit dans le commerce, sous le nom de « choléllysine » une solution d'eunatrol à 20 o/o, qui rend plus commode l'emploi de ce médicament.

On en prescrit, deux à six fois par jour, une cuillerée à thé. Voici encore une autre formule :

Eunatrol.....	10,0
Essence d'ananas.....	20 gouttes
Teinture de valériane..	5,0
Eau de menthe.....	150,0

Deux à six fois par jour, une cuillerée à soupe.

(1) Clemm, *Berliner Klinik*, 1903, n° 180, page 27.

D'autre part, au moyen de l'oléate de sodium, J. Bauchmann (1) a traité, entre autres, une femme souffrant de cholélithiase; en même temps qu'il pratiquait des lavages de l'estomac et qu'il administrait des lavements chauds d'huile de sésame ou d'olive, il lui faisait prendre, dans le but de dissoudre le calcul, les pilules suivantes :

Oléate de sodium 25,0.

Glycérine	}	aa q. s. pour 100 pilules.
Terre siliceuse		

Au commencement, il se produisit, sous l'influence de cette médication, des troubles digestifs, des nausées, des éructations, accidents qui furent combattus à l'aide de l'acide chlorhydrique et d'un mélange de teinture amère et de teinture d'écorce d'orange. Ce n'est qu'au bout de 14 jours que se manifesta l'action de l'eunatrol; les douleurs et les convulsions s'apaisèrent, et des calculs furent éliminés. Six semaines après, la guérison était complète. M. N. Clemm (2) emploie l'eunatrol sec, oléate de sodium débarrassé de l'acide oléique en excès; en lui adjoignant un traitement externe par le savon mou et des applications d'alcool, on obtiendrait des résultats très satisfaisants.

La valeur thérapeutique de la cholélysine a été l'objet des études de Bolgar (3) et J. Winterberg (4).

(1) Bauchmann, *Deutsche Medizinische Woche*, 1905, n° 19.

(2) Clemm, *Pharmakologische und therapeutische Rundschau*, 1905, n° 14.

(3) Bolgar, *Aerztliche Zentral-Zeitung*, 1904, n° 46.

(4) Winterberg, *Oesterreichische Aerzte*, 1905, n° 11.

Cette préparation est une solution de 10-15 gr. d'eunatrol dans 170 gr. d'eau de menthe poivrée avec addition de 5 gr. de validol et 10 gr. de teinture de valériane (1). Bolgar, ayant employé ce médicament dans la cholélithiase et la cholécystite, a vu se produire, au bout de peu de jours, une amélioration de la maladie, et il a constaté que, même après un usage prolongé pendant plusieurs semaines, il ne se manifestait aucune incommodité. Winterberg a administré ordinairement, le matin, à midi et le soir, avant les repas, soit, chaque fois 2 tablettes, soit 1 gr. de cholélysine sèche ou une cuillerée à thé de cholélysine liquide, faisant boire ensuite au malade en abondance une eau minérale appropriée.

Mais d'après Th. Rosenheim (2) les effets attribués aux médicaments en question seraient purement théoriques et imaginaires; il n'en aurait lui-même retiré aucun résultat utile.

En présence de ces contradictions, il nous a paru intéressant de reprendre l'étude de ces agents cholagogues, afin de bien nous rendre compte de leur efficacité. Nos recherches cliniques comme nos expériences ne sont d'ailleurs pas entièrement superposables aux études allemandes, car elles ont porté comme celles des docteurs Artault de Vevey et Girard, sur l'acide oléique et non sur l'oléate de soude.

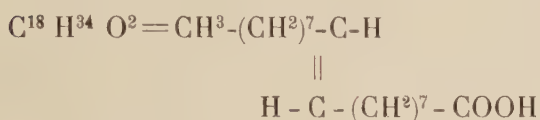
(1) Voyez *Thérapie der Gegenwart*, 1904, p. 431.

(2) Rosenheim, *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1905, n° 41.

CHAPITRE II

Etude chimique

L'acide oléique a pour formule :



Il se trouve à l'état de glycéride dans la plupart des corps gras animaux et végétaux, surtout dans ceux qui sont à l'état liquide.

De grandes quantités d'acide oléique se préparent industriellement comme sous-produits de la fabrication des bougies. L'acide oléique est un produit qu'il est très difficile d'obtenir chimiquement pur ; un certain nombre de préparations vendues commercialement comme acide oléique pur sont obtenues avec l'huile d'amande, en séparant les sels de plomb solubles dans l'éther de ceux des acides gras solides. L'acide oléique ainsi préparé d'après le Docteur J. Lewkowitsch, renferme encore de petites quantités d'acides non saturés c'est-à-dire d'acide linoléique et peut-être linolinique.

L'acide oléique se prépare plus pur en partant du suif. On saponifie le suif par la potasse caustique, on précipite ensuite par l'acétate de plomb, puis on extrait le sel de plomb sec par l'éther.

On décompose le sel de plomb dissous dans l'éther par l'acide chlorhydrique ; on dissout l'acide libre dans l'ammoniaque et on précipite par le chlorure de baryum.

On sèche le sel de baryum, puis on le dissout dans l'alcool bouillant, on abandonne ensuite la solution chaude à cristallisation. On décompose enfin le sel cristallisé par un acide minéral ou par l'acide tartrique, comme l'a proposé Gottlieb. Par ce procédé l'acide oléique renferme encore des traces d'acides solides ; pour les enlever il faut convertir l'acide oléique en composé chloriodé, puis séparer celui-ci des acides saturés en le dissolvant dans un dissolvant organique, on l'abandonne ensuite à la cristallisation.

M. Etiévant obtient de l'acide oléique pur auquel il donne le nom d'olivéol avec l'huile d'olive selon le procédé de Farnsteiner modifié sur quelques points de détail.

On forme des sels de baryum avec les acides gras liquides de l'huile d'olive, puis l'on fait cristalliser ces sels plusieurs fois dans le benzène contenant un peu d'alcool.

L'acide oléique pur est un liquide incolore exempt d'odeur, se solidifiant à 40° et fondant à 14°, il cristallise en aiguilles, Chevreul lui a assigné comme poids spécifique : 0,898 à 14°.

L'acide oléique subit un commencement de décomposition par la distillation sous pression ordinaire ; pour le distiller sans altération il faut opérer dans un courant de vapeur surchauffé à 250° environ.

Les points d'ébullition sont :

153 degrés à 0 millimètre de pression

223 — à 10 — —

249 — à 30 — —

L'acide oléique est insoluble dans l'eau, il se dissout aisément dans l'alcool froid même étendu, toutefois en étendant la solution de grandes quantités d'eau l'acide se sépare.

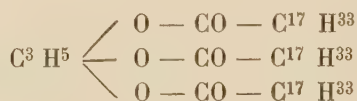
En présence de l'acide nitreux, à la température ordinaire, l'acide oléique se transforme en acide éloïdique. A la lumière et à l'air, l'acide oléique devient jaunâtre et prend une odeur de rance, il rougit le papier de tournesol bleu. Les modifications que subit l'acide oléique, sous l'influence de la lumière et de l'air sont dues, d'après Scala, à la production d'aldéhyde œnanthylique, d'acides formique, acétique, butyrique, œnanthique, azélaïque et subérique.

L'acide oléique absorbe une molécule de brome en formant de l'acide dibromostéarique ; de même le chlorure d'iode est absorbé en formant un dérivé d'addition saturée. En hydrogénant ces composés par le zinc et l'acide chlorhydrique, l'acide oléique est régénéré.

L'acide oléique se dissout dans l'acide sulfurique concentré, froid, et forme l'acide stéarosulfurique.

L'acide oléique ne peut être considéré comme chimiquement pur que si son indice d'iode est 90, le chiffre théorique étant 90,07.

Commercialement parlant, l'on peut se procurer divers types d'acide oléique. Tout d'abord il faut éliminer l'oléine, qui est vendue souvent sous le nom d'acide oléique, mais qui n'est que le triglycéride de l'acide oléique dont la formule est :



C'est sous cette combinaison que l'on trouve l'acide oléique dans l'huile d'olivè ; sous cette forme les propriétés de l'oléine sont d'ailleurs celles de l'huile d'olive et il n'y aurait aucun profit à vouloir opérer la substitution.

En deuxième lieu, l'acide oléique, sous-produit de la fabrication des bougies, est un produit très impur, son emploi est limité à l'industrie, l'on ne pourrait songer à en faire un usage médicamenteux.

3° L'acide oléique extrait du suif préparé par saponification à la potasse, puis précipitation à l'acétate de plomb, reprise par l'éther et l'acide chlorhydrique, etc..., suivant le procédé que nous avons indiqué ci-dessus n'est pas à l'abri de tout danger, soit de toxicité relevant de sels de plomb incomplètement lavés, soit de phénomène d'intolérance provoqués par la saveur particulièrement pénible du produit.

Il est probable que c'est cet ensemble de difficultés, relevant du produit lui-même, qui a fait que le

traitement préconisé par Artault de Vevey, est resté dans l'oubli ; l'auteur d'ailleurs semble bien avoir des craintes à ce sujet, car il jugea nécessaire de prévenir ses lecteurs au sujet de la variabilité chimique de l'acide oléique en écrivant ces lignes :

« Mais il en est de l'acide oléique comme de tous les médicaments que nous prescrivons journellement, il y en a malheureusement presque autant d'espèces qu'il y a de marchands de produits chimiques, et j'en ai observé pour ma part cinq spécimens commerciaux différents, depuis la glycérine pure jusqu'à un corps solide pulvérulent, en passant par des acides oléiques liquides plus ou moins vieux et détériorés ou mal épurés, devenus rouge brun, et dont un échantillon renfermait encore du plomb de sa préparation industrielle.

« Tous ces produits avaient été délivrés par leurs pharmaciens respectifs à des clients confiants et c'est devant l'insuccès surprenant de la médication, qu'ayant demandé des échantillons des produits délivrés, je me suis aperçu de la fraude.

« J'insiste avec intention sur ces faits parce qu'ils sont fréquents et se présentent, trop souvent ignorés, à tous les praticiens. Ils peuvent en tous cas les éclairer sur la variabilité des résultats d'un traitement et expliquer certains insuccès.

« De telles révélations doivent rendre circonspect et il serait prudent de ne se prononcer sur la valeur clinique d'un médicament que lorsqu'on est sûr de celui qu'on a prescrit. Comme il est difficile à un médecin de désigner tel pharmacien plutôt qu'un

autre, et qu'on n'est guère plus sûr des spécialités que des médicaments courants, le médecin devra, toutes les fois que cela se peut, indiquer au malade les caractères physiques du produit pur et l'engager à refuser tout ce qui ne les présenterait pas. C'est ce que je fais toujours pour l'acide oléique et je n'ai qu'à m'en louer. »

A part le cas qui ne doit qu'exceptionnellement se présenter, de mauvaise foi d'un pharmacien, qui donnerait en connaissance de cause un produit pour un autre, il y a avant tout la grande difficulté d'épuration; non seulement il peut rester des sels de plomb, mais l'acide oléique est en association avec d'autres acides : acides palmitique, margarique, stéarique, etc..., autant de constituants de propriétés bien différents et surtout d'intolérance presque absolue.

4° En dernier lieu, M. Etiévant a spécialisé, sous le nom d'olivéol, de l'acide oléique qu'il extrait de l'huile d'olive selon la méthode que nous signalons et qui, comme nous le mentionnons, n'est que le procédé de Farnsteiner modifié. Le produit est obtenu à l'abri de la lumière et en vase clos; toutefois les diverses manipulations auxquelles on est obligé de le soumettre, lui font prendre une teinte légèrement jaune et une odeur d'huile faiblement rance. Les cas d'intolérance sont excessivement rares et relèvent plutôt de la gélatine que du principe actif lui-même.

Pour rechercher le degré de pureté de l'acide oléique, le procédé le plus exact est certainement la recherche de son indice d'iode.

Celui-ci doit être théoriquement de 90,07.

Nous l'avons recherché dans divers types d'acides oléiques; nous avons obtenu, sur deux échantillons d'acide oléique ordinaire désigné comme chimiquement pur, 107 et 103; sur trois échantillons d'olivéol respectivement 91, 90,60, 90,50; ces prises d'échantillons ont été opérées sur des préparations faites à des époques différentes.

La recherche de l'indice d'iode s'opère selon le *modus faciendi* suivant, qui est celui indiqué par le Codex 1908 :

Dans un flacon de 500 centimètres cubes, à large ouverture, bouchant à l'émeri, introduire 0 gr. 50 d'acide oléique dissous dans 15 centimètres cubes de chloroforme, ajouter 20 centimètres cubes de solution alcoolique d'iode à 5% et 20 centimètres cubes de solution alcoolique de bichlorure de mercure à 6%, laisser en contact pendant 2 heures, à l'abri d'une lumière vive. Après ce temps, ajouter 25 centimètres cubes de solution aqueuse d'iodure de potassium à 15%. Agiter fortement pendant une minute, verser dans le liquide 75 centimètres cubes d'eau distillée, puis, en se servant d'une burette graduée, faire tomber dans le mélange une solution décimale d'hyposulfite de sodium. Quand le mélange n'aura plus qu'une teinte jaune pâle, ajouter 5 centimètres cubes de décocté aqueux d'amidon et continuer à faire tomber la solution d'hyposulfite jusqu'à disparition de la coloration bleu verdâtre produite par l'amidon. Noter le nombre N de centimètres cubes employés.

Faire une seconde opération, semblable à la première, au point de vue de la durée de la réaction et des quantités de réactifs employés, mais sans acide oléique. Noter le nombre N' de centimètres cubes de solution d'hyposulfite employés dans cette seconde opération.

L'essai pratiqué avec l'acide oléique et l'essai témoin devront être commencés en même temps et abandonnés l'un à côté de l'autre. L'indice I sera donné par l'équation :

$$I = 2,54 (N' - N)$$

CHAPITRE III

Etude expérimentale

Toutes les recherches, que nous avons faites et que nous mentionnons dans ce chapitre, ont été établies avec de l'acide oléique spécialisé sous le nom d'olivéol que nous a fourni M. Etiévant. Nous avons indiqué dans le chapitre précédent le mode de préparation et les qualités physiques du produit, nous jugeons inutile d'y revenir.

Il eût été peut-être intéressant de faire les mêmes examens avec de l'acide oléique commercial, mais il nous aurait été nécessaire de prolonger nos recherches pendant un temps beaucoup plus long, ce que le temps et le matériel dont nous disposions ne nous ont pas permis d'entreprendre.

Nous avons profité de la période d'été correspondante à celle des vacances de l'Université, pour la préparation de notre thèse; nous n'avons pu, par suite, recevoir l'aide des conseils et surtout le contrôle de maîtres éclairés, auxquels nous aurions bien voulu souvent pouvoir recourir. D'autre part, malgré toutes les facilités qui nous ont été fournies par

ceux qui nous ont aidé dans notre travail, nous n'avons eu à notre service qu'une instrumentation très imparfaite. Toutes ces conditions réunies : éloignement, absence de direction et de laboratoire technique, nous laissent l'impression d'avoir produit un travail fort incomplet, qu'il serait certainement intéressant de reprendre dans des conditions meilleures.

Notre expérimentation se limite aux trois points suivants :

a) Action dissolvante *in vitro* de l'acide oléique sur les calculs de cholestérine;

b) Manière de se comporter, de l'acide oléique, au dialyseur;

c) Action de l'acide oléique sur la sécrétion hépatique, et sur le calcul biliaire *in vivo*.

Nous devons à l'obligeance de M. le professeur agrégé Villard, chirurgien des hôpitaux, de nous avoir procuré quelques calculs de cholestérine de malades, qu'il avait antérieurement cholecystectomisés dans son service. Nous nous sommes aussi procuré de gros calculs de bovidés.

A. — ACTION DISSOLVANTE DE L'ACIDE OLÉIQUE IN VITRO

Si l'on place un calcul biliaire dans un flacon renfermant de l'acide oléique, ce calcul est complètement désagrégré en une boue fluide noirâtre 36 à 48 heures environ après son immersion.

Nous donnons ci-dessous les résultats obtenus avec 3 calculs mis séparément dans des flacons à

large ouverture et renfermant chacun 10 gr. d'acide oléique, quantité qui était nécessaire pour déterminer l'immersion complète des calculs.

Nous avons placé chaque récipient dans une étuve portée à la température de 35°, de façon à conserver à notre acide oléique une consistance franchement liquide; de plus, nous nous sommes ainsi mis dans des conditions de température se rapprochant assez de la réalité organique.

Le premier calcul, extrait d'une vésicule humaine, pesait 3 gr. environ, de coloration gris brunâtre; il présentait des contours arrondis rappelant assez bien ceux d'un petit gravier roulé par les eaux, sa consistance était celle de l'argile plus ou moins desséchée.

Après 12 heures d'immersion dans l'acide oléique, le calcul avait complètement changé d'aspect; il était devenu à peu près sphérique, son diamètre semblait légèrement augmenté, et son pourtour apparaissait comme constitué par une série de lamelles imbriquées très irrégulièrement les unes sur les autres.

La coloration était passée du gris brun au noir foncé. En agitant légèrement le récipient les lamelles périphériques se détachaient du calcul initial, pour se déposer au fond du flacon, formant alors une boue noirâtre sans consistance. Le calcul se trouvait à ce moment réduit environ d'un tiers.

Après 24 heures de séjour dans le liquide les mêmes phénomènes s'étaient reproduits et le calcul avait diminué environ de moitié; de légères secous-

ses imprimées au flacon firent tomber au fond du récipient de nouvelles lamelles noirâtres réduisant ainsi le calcul primitif à l'état d'une petite masse sphérique de la grosseur d'un petit pois.

36 heures après l'immersion, le calcul en son entier était complètement détruit et remplacé par une boue noirâtre plus ou moins émulsionnée avec l'acide oléique au fond du récipient.

Le second calcul, de même origine, plus gros que le précédent, pesait 5 gr. 5 environ, gris rougeâtre, à pourtour plus anguleux, sa consistance était sensiblement identique.

Après 24 heures d'immersion, mêmes phénomènes que précédemment, mais une partie de la périphérie était déjà éliminée du calcul initial et déposée au fond du récipient ; il était possible, à un examen attentif du dépôt, de reconnaître la texture lamelleuse que nous avons signalée. A ce moment le calcul était diminué de diamètre d'un quart environ, en remuant légèrement le flacon, celui-là se fragmenta en trois grains d'inégale grosseur.

48 heures après le début de l'expérience, le calcul était réduit aux mêmes proportions que celles indiquées dans notre première expérience.

Enfin le troisième calcul avait été soustrait d'une vésicule de bœuf ; son poids était de 12 gr. environ, d'aspect franchement rouge et de contour très irrégulier ; il se laissait très facilement rayer à l'ongle.

Les phénomènes que nous avons signalés dans les expériences précédentes se reproduisirent, mais avec un peu plus de rapidité.

Après 24 heures d'immersion le calcul s'était sectionné de lui-même en un certain nombre de fragments d'inégale grosseur, mais dont les plus gros ne dépassaient guère l'épaisseur d'un pois.

36 heures après le début, la masse totale s'identifiait au fond du vase au résidu retrouvé avec les calculs des précédentes expériences.

Ces diverses observations montrent bien le rôle de l'acide oléique sur le calcul biliaire. La cholestérine est modifiée, transformée et désagrégée en présence de cet acide ; ce dernier n'exerce pas une action dissolvante proprement dite, l'acide oléique attaque les couches périphériques provoquant une sorte de desquamation de surface, pour attaquer ensuite de la même façon les couches successivement plus profondes au fur et à mesure de l'élimination superficielle. On conçoit facilement que la destruction du calcul sera d'autant plus rapide que la desquamation sera facilitée comme nous l'avons fait dans nos expériences, en remuant de temps en temps le récipient et son contenu.

Dans les voies biliaires, ces conditions doivent pouvoir se retrouver par suite du flux incessant de la sécrétion biliaire et aussi par le péristaltisme des masses intestinales qui se trouvent au voisinage de la région hépatique.

B. — MANIÈRE DE SE COMPORTER, DE L'ACIDE OLÉIQUE
EN PRÉSENCE DU DIALYSEUR

L'acide oléique passe au travers de la membrane dialysante, mais seulement partiellement.

Si l'on met en présence d'une membrane dialysante une certaine quantité d'acide oléique, on s'aperçoit au bout de quelques heures que les trois quarts environ du liquide ont traversé cette paroi.

Pour vérifier cette propriété, nous avons utilisé un dialyseur ordinaire que nous avons établi nous-mêmes à l'aide de deux anneaux de métal de 5 centimètres environ de hauteur, pouvant s'emboîter l'un dans l'autre, et d'une feuille de parchemin. Nous avons placé celle-ci entre les deux anneaux que nous avons fixés l'un à l'autre à frottement dur. De cette façon nous obtenions deux compartiments séparés l'un de l'autre par le feuillet de parchemin, c'est-à-dire par une membrane dialysante.

Le compartiment inférieur étant rempli d'acide oléique, nous avons plongé notre dialyseur dans un récipient métallique plein d'eau, de telle façon que les deux anneaux soient entièrement recouverts par le liquide. Le récipient était placé sur un réchaud réglé de façon à ce que l'eau demeure à une température sensiblement constante de 35° environ.

La quantité d'acide oléique, placée sous la membrane dialysante, était exactement de 64 grammes. Au bout de 24 heures, 17 grammes d'acide oléique restaient dans le compartiment inférieur de notre

appareil, le reste avait traversé la membrane poreuse et surnageait à la surface de l'eau.

En prolongeant l'expérience 24 heures de plus, c'est-à-dire pendant 48 heures, la quantité d'acide oléique non dialysée restait la même. Il faut donc admettre que cet acide présente une constitution complexe, dont la plus importante partie, c'est-à-dire les trois quarts environ, se présente à l'état cristalloïde et traverse la membrane poreuse ; la quantité restante est à l'état colloïdale.

Cette propriété, contrôlée par l'expérience que nous venons de décrire, montre que l'acide oléique est susceptible d'être ingéré en partie au niveau des villosités intestinales et conduite par les chylifères dans les voies biliaires : ce n'est là d'ailleurs qu'une hypothèse que nous formulons, car si les expériences suivantes semblent venir la confirmer, nous n'avons pu faire aucune recherche précise sur ce point.

C. — ACTION DE L'ACIDE OLÉIQUE, SUR LA SÉCRÉTION BILIAIRE ET SUR LES CALCULS HÉPATIQUES, *in vivo*

L'acide oléique est un cholagogue très énergique.

Nous avons recherché cette propriété sur des chiens, que nous avions au préalable fistulisés.

Pour cette opération, que nous avons faite en collaboration avec un de nos amis, chirurgien de l'hôpital de Thonon, le Docteur Gentil, nous avons utilisé la canule biliaire du professeur Dastre,

constituée par une canule à pavillon spécial, étroit, dispositif nécessaire pour éviter la poussée de la vésicule qui se rétracte; et d'une poire en caoutchouc servant de réservoir; celle-ci est mise en communication avec l'extrémité externe de la canule par un caoutchouc muni sur son parcours d'un robinet de fermeture.

Nous avons fistulé un chien et deux chiennes de poids respectifs suivants :

1 ^{er} Chien.....	9 kilogs
2 ^e Chien.....	12 »
3 ^e Chien.....	12,500

Nous avons pratiqué ces 3 opérations de la même façon, en suivant le procédé indiqué par les traités de physiologie expérimentale.

Ou rase, lave à l'eau et au savon, puis à l'alcool la région opératoire, c'est-à-dire la portion de paroi abdominale située sur la ligne médio-ventrale, à deux travers de doigt au-dessous du sternum.

On anesthésie le chien à l'éther à l'aide d'un bonnet ordinaire et d'une éponge; l'anesthésie obtenue, l'animal est placé sur le dos et fixé à un pelvi-support formé d'une planche rectangulaire, percée sur ses bords latéraux de trous destinés à recevoir un certain nombre de lacs, pour immobiliser les quatre pattes, l'extrémité antérieure du pelvi est munie d'une tige métallique verticale servant de point d'attache pour la muselière. L'anesthésie est alors reprise et continuée jusqu'à la fin de l'opération.

L'animal ainsi fixé, est insensibilisé, on fait une incision sur la ligne médiane de 10 cent. environ,

et intéressant les différents plans de tissus jusqu'au péritoine, qu'on incise également. On cherche alors le cholédoque que l'on a soin de sectionner, une fois trouvé, sur 1 centim. de longueur environ, entre deux ligatures au fil de soie.

Nous avons introduit notre canule dans la lumière du bout central du cholédoque et non directement dans la vésicule, cette manière de procéder nous a assuré une occlusion plus complète, plus résistante et également plus facile, en nous permettant de fixer par un fil de soie les parois du cholédoque sur l'extrémité interne de la canule.

On ferme ensuite successivement le péritoine et les plans susjacents jusqu'à la peau. A ce moment, comme le recommande M. le professeur Doyon, on entrecroise plusieurs points de suture cutanés sur le pavillon mobile, pour fixer à demeure et plus solidement la canule.

Après l'opération, on saupoudre la plaie d'iodoforme et l'on applique un pansement sous-ventrier recouvrant tout l'abdomen et maintenu en place par un bandage fixé par des lacets entrecroisant sur le dos; on protégera ainsi la région opérée et l'on évitera que le chien ne cherche avec ses pattes, ou d'autres moyens, à se défaire de son pansement.

Nous avons gardé nos chiens muselés durant toute la période de nos expériences.

Les pansements furent renouvelés tous les 2 jours et la plaie lavée chaque fois, pour éviter l'érythème et les démangeaisons ainsi que l'infection.

Nous n'avons éprouvé aucune difficulté post-opératoire chez 2 de nos animaux, pas de suppuration; la cicatrisation était faite après 3 ou 4 semaines environ; en revanche chez le troisième chien, la canule probablement insuffisamment fixée, avait dû laisser écouler une certaine quantité de bile dans le péritoine car l'animal mourut un mois après l'intervention. L'examen post mortem nous montra une assez grande quantité de bile dans le péritoine.

Nous donnons ci-dessous les résultats que nous avons obtenus avec les deux chiens qui survécurent pendant toute la durée de nos observations.

Durant trois semaines, du 7 au 29 août, c'est-à-dire pendant la période post-opératoire, les chiens furent gardés dans leur chenil, nourris avec du lait, de la soupe et quelques débris de viande et de graisse. Après cette période, la quantité de nourriture fût mesurée et dosée, demeurant toujours identique en nature et en poids pendant toute la durée de nos expériences. Chaque chien reçut une écuelle de soupe de pain de 1,300 gr. additionnée de 300 gr. de corps gras, d'un demi-litre de lait et d'un litre d'eau; cette alimentation plutôt abondante ne fût pas absorbée en totalité tous les jours.

Du 1^{er} au 10 septembre la bile fut recueillie quatre fois par jour de l'ampoule de caoutchouc, puis pesée, nous avons obtenu les chiffres suivants, comme poids de bile quotidien :

Chien de 9 kilos.	Chienne de 12 kilos.
1 ^{er} jour, 120 gr.	1 ^{er} jour, 115 gr.
2 ^e — 110 —	2 ^e — 125 —
3 ^e — 115 —	3 ^e — 115 —
4 ^e — 115 —	4 ^e — 105 —
5 ^e — 105 —	5 ^e — 120 —
6 ^e — 120 —	6 ^e — 110 —
7 ^e — 90 —	7 ^e — 115 —
8 ^e — 115 —	8 ^e — 110 —
9 ^e — 110 —	9 ^e — 110 —
10 ^e — 110 —	10 ^e — 120 —

Ce qui donne comme chiffre moyen :

111 gr. pour le premier ;
114,5 pour le second.

Soit, encore, en moyenne par jour et par kilogr.
d'animal :

12 gr. 33 pour le chien ;
9 gr. 55 pour la chienne.

Durant les 10 jours suivants, à l'alimentation ordinaire fut ajouté pour chaque chien 3 gr. d'acide oléique. Les quantités quotidiennes d'huile recueillies furent respectivement :

1 ^{er} chien.	2 ^{me} chien.
11 ^e jour, 125 gr.	11 ^e jour, 130 gr.
12 ^e — 165 —	12 ^e — 190 —
13 ^e — 175 —	13 ^e — 195 —
14 ^e — 165 —	14 ^e — 190 —
15 ^e — 160 —	15 ^e — 185 —

16.	—	155	—	16.	—	190	—
17.	—	165	—	17.	—	185	—
18.	—	160	—	18.	—	175	—
19.	—	155	—	19.	—	185	—
20.	—	160	—	20.	—	185	—

Ce qui produit comme chiffre moyen :

1^{er} chien, 158 gr. 5 ;

2^{me} — 181 gr.

Soit en moyenne par jour et par kilogramme d'animal :

1^{er} chien, 17 gr. 73 ;

2^{me} — 15 gr. 09.

Durant les dix jours qui suivirent nous continuâmes nos prises et pesées biliaires en supprimant l'ingestion d'acide oléique, nous avons obtenu alors et respectivement les nouveaux résultats suivants :

1 ^{er} chien.	2 ^{me} chien.
21. jour, 145 gr.	21. jour, 190 gr.
22. — 140 —	22. — 180 —
23. — 135 —	23. — 170 —
24. — 130 —	24. — 170 —
25. — 125 —	25. — 165 —
26. — 115 —	26. — 135 —
27. — 115 —	27. — 140 —
28. — 120 —	28. — 125 —
29. — 105 —	29. — 135 —
30. — 110 —	30. — 120 —

Nous avons voulu consigner dans ce travail les poids obtenus chaque jour durant toute la durée de notre expérimentation, de façon à fixer par l'examen

de ces tableaux l'évolution de l'action de l'acide oléique dans la sécrétion hépatique.

L'ensemble de ces résultats montrerait :

- 1^o Que l'acide oléique excite la sécrétion biliaire;
- 2^o Que le maximum de cette action se montre le deuxième et le troisième jour de l'emploi de l'acide oléique ;

3^o Que l'hypersécrétion persiste pendant toute la période d'absorption de l'acide oléique, sensiblement avec la même intensité ;

4^o Qu'après suppression, dans l'alimentation quotidienne, de l'acide oléique, la quantité de bile sécrétée dans les 24 heures, décroît lentement pour revenir sensiblement au taux initial les 9^e et 10^e jour après l'arrêt de l'usage du médicament.

Si nous comparons les chiffres moyens signalés dans les deux premiers cas, c'est-à-dire :

	1 ^{er} tableau.	2 ^{me} tableau.
1 ^{er} chien.....	12 gr. 33	17 gr. 73
2 ^{me} chien.....	9 gr. 55	15 gr. 09

nous voyons que l'augmentation de bile est :

1 ^{er} chien, 5 gr. 40 pour 12 gr. 33 de sécrétion norm.	
2 ^{me} chien, 5 gr. 44 pour 9 gr. 55	—

L'acide oléique a donc augmenté approximativement la sécrétion normale dans les deux cas dans la proportion de un tiers environ.

Nous avons constaté que la bile hypersécrétée était plus fluide, elle doit être, par suite, d'une teneur en eau beaucoup plus élevée; nous n'avons pas recherché s'il y avait augmentation des sels biliaires.

Nous aurions voulu déceler la présence de l'acide oléique dans la bile d'hypersécrétion, mais nous nous sommes heurtés à des analyses chimiques que nous n'avons pu mener à bonne fin.

Il serait intéressant que cet examen fut repris par un chimiste qui apporterait des précisions fort utiles.

En revanche si nous n'avons pu signaler sa présence par l'analyse, faute de connaissances techniques suffisantes, nous avons retrouvé dans la bile hypersécrétée les propriétés transformantes de la cholestérine, que nous avons déjà signalées avec cet acide lui-même.

En plaçant, en effet, dans deux flacons à large tubulure, comme nous l'avons fait pour nos expériences premières, la bile recueillie chez nos deux chiens le 15^e jour de notre expérience et en mettant dans chacun de ces récipients deux calculs de cholestérine, le tout maintenu à une température de 30° à 35° environ, nous avons obtenu les résultats suivants :

Les calculs après 24 heures d'immersion montraient à un examen attentif, sur leur pourtour, la présence d'un certain nombre de petits points noirs formant un léger relief.

Après 36 heures d'immersion la surface des calculs est devenue franchement noire.

Après 48 heures, on aperçoit au fond du récipient une légère émulsion noirâtre ; le calcul semble avoir sensiblement diminué de volume.

3 jours après, il ne paraît pas s'être produit de nouvelles modifications.

L'examen du calcul, retiré du liquide, montre que celui-là, rendu complètement noir par son séjour dans la bile, est plus petit : au toucher sa périphérie s'est ramollie sur un millimètre ou deux d'épaisseur ; en éliminant par lavage cette zone très friable, le calcul se trouve réduit environ de un tiers sur ses dimensions primitives.

Il est donc permis, à la suite de cette expérience, de supposer que la bile hypersécrétée renferme de l'acide oléique et que par suite elle posséderait un pouvoir modificateur du calcul de cholestérine. Dans ce rôle de dissolvant, l'acide gras se neutralise et son action se trouve arrêtée, lorsque toute la quantité d'acide existante a été utilisée, ce que pourrait expliquer l'arrêt de dissolution du calcul après 36 heures d'immersion, dans le cas rapporté ci-dessus.

Cette idée se concilie bien avec la nature cristalloïde de l'acide oléique que nous avons signalée dans ce chapitre ; reste à savoir si celui-ci emprunte pour arriver aux voies biliaires les chylifères et la voie lymphatique ou bien, au contraire, comme pour la glycérine ou les pigments biliaires la circulation entéro-hépatique signalée par Schiff ou bien la circulation porte.

Avant de terminer ce chapitre, nous chercherons à expliquer en quelques lignes les divergences de vues qui existent dans le corps médical au sujet de l'action de l'huile dans les accidents hépatiques,

ceci d'après les résultats que nous venons de signaler.

L'huile d'olive est constituée par des glycérides liquides, d'acide oléique et d'acide linoléique, dans les proportions respectives de 93 % et 7 % environ et d'acides gras à l'état de liberté, presque en totalité constitués par de l'acide oléique.

La quantité d'acides gras libres dans les huiles de bonne qualité est de 0,5 % environ ; commercialement parlant, cette faible teneur en acides libres représente une des conditions que doit fournir une bonne huile d'olive.

Lorsque l'on fait absorber de l'huile à un lithiasique, les glycérides, bien qu'émulsionnés, doivent demeurer sans action sur la sécrétion biliaire ; au contraire les acides libres, en particulier l'acide oléique, serait seul à agir. Cette hypothèse expliquerait bien la nécessité de donner une quantité relativement grande, 300 à 400 grammes par exemple d'huile pour avoir une action thérapeutique efficace, on concevrait également facilement les différents résultats obtenus suivant la qualité du produit employé.

En principe, si l'on accepte notre hypothèse et si l'on a recours à l'huile d'olive dans la cholélithiase, il y a intérêt à prescrire des huiles de qualité inférieure renfermant une quantité d'acides libres plus grande que celles de meilleure qualité. Les premières suppléeraient à leur mauvais goût par une action sédative plus certaine et aussi plus rapide.

CHAPITRE IV

Etude clinique

Nous venons de voir que l'acide oléique était un agent cholagogue très actif et que, de plus, cet acide semblait avoir une action désagrégeante sur le calcul de cholestérine, aussi est-ce la lithiase calculeuse que l'on doit placer en tête des indications de l'acide oléique. Toutes les observations que nous signalons se rapportent à des accidents plus ou moins accusés de lithiase.

L'usage de cet agent thérapeutique, à notre avis, peut être considéré comme un traitement réellement actif durant la crise de colique hépatique. Les douleurs sont rapidement calmées dans les crises de calcul de moyen volume, surtout si celui-ci ne s'est encore qu'incomplètement engagé dans le cholédoque, et se trouve sur toute sa surface en contact avec la bile hypersécrétée. Dans les cas de gros calculs ou de calculs fortement enclavés, l'action sédative est certainement moins nette et il est alors nécessaire de recourir à l'action de l'injection de morphine ou d'héroïne,

A côté des accidents franchement aigus de coliques hépatiques, il faut signaler les crises frustes se traduisant par des douleurs plus ou moins durables et violentes dans l'hypocondre droit.

L'action de l'acide oléique est des plus manifestes, il est rare de voir persister, dans ces cas, les phénomènes douloureux plus de 24 heures après l'absorption de deux ou trois capsules.

Enfin, dans la même affection, cet agent thérapeutique trouve son application dans les intervalles des crises comme traitement prophylactique.

Les observations que nous avons recueillies montrent des résultats très nets à ce sujet.

En second lieu, comme indication de l'acide oléique, il faut signaler les ictères bénins, les angiocholites, les hépatites infectieuses et certains cas d'ictère grave. La chasse biliaire, provoquée par l'action cholagogue du médicament, rétablit le cours de l'excrétion de la bile et entraîne tout le long de son parcours les germes infectieux, qui peuvent avoir pénétré soit dans le cholédoque, soit dans la vésicule ou les voies biliaires supérieures.

Enfin toutes les fois qu'il sera nécessaire, au cours d'une affection aigue, de provoquer une hyperactivité hépatique, c'est-à-dire dans toutes les indications des cholagogues en général, l'on se trouvera bien de l'emploi de l'acide oléique. M. Girard signale dans son article de la « Province Médicale » une série d'observations, relevées au cours d'une épidémie de fièvre typhoïde, au sujet de complications infectieuses hépatiques post-typhiques, qui met en valeur

l'action de l'acide oléique dans les cas d'angiocholite infectieuse, nous relevons ci-dessous son observation d'ensemble :

« L'action très nette de l'acide oléique, dans la cholécystite infectieuse, m'a été démontrée par une série d'observations que j'ai faites au cours de l'épidémie de fièvre typhoïde de l'Arbresle et qui m'ont permis de constater :

1° Une atténuation considérable des complications hépatiques sous l'influence du traitement oléique ;

2° Que ce même traitement, employé par la suite préventivement chez tous mes malades, leur évita d'une façon presque complète l'infection de leurs voies biliaires.

Pendant l'épidémie de fièvre typhoïde de l'Arbresle qui survint à la fin de 1907, les complications hépatiques, comme j'ai eu l'occasion de le publier, furent très fréquentes, certains cas d'ictères durèrent plusieurs mois, on releva même un décès. Ces accidents se produisaient généralement vers la fin de la défervescence ou un peu plus tard.

Chez mes cinq premiers malades atteints d'ictère j'ai prescrit, matin et soir, une capsule d'olivéol dès le début des accidents. La décoloration des urines, la disparition de l'ictère, le retour de l'appétit se produisirent entre les sixième, douzième et quinzième jours et encore dans ce dernier cas, le malade albuminurique, avait des vomissements incoercibles, qui lui firent plusieurs fois rejeter la capsule qu'il venait d'absorber.

Sur le déclin de l'épidémie, j'ai systématiquement fait prendre une capsule d'olivéol, matin et soir, à tous mes malades, soit dans 37 cas.

Je commençais le traitement à la moindre menace d'ictère, ou, à défaut de ce symptôme, lorsque la température ne dépassait plus 37° 5. Je continuai durant six jours environ. Sur le nombre, 4 malades ont été faiblement atteints d'un léger ictère, et seulement durant deux à cinq jours ; les fonctions digestives, en particulier l'appétit, ne furent jamais suspendues ; les autres malades n'eurent absolument aucun trouble hépatique. »

Aux indications que nous venons de préciser, il nous faut ajouter les cas, dans lesquels l'acide oléique doit être contre-indiqué.

C'est ainsi que toutes les fois que des causes mécaniques autres qu'un calcul, telles que adhérences, formations néoplasiques viendront faire obstacle au cours de l'excrétion biliaire, il y aura lieu de ne pas faire usage de ce produit, qui n'apporterait aucune modification sur la nature de l'obstruction, mais qui en revanche augmenterait l'afflux biliaire en amont de la lésion, et, par suite, les phénomènes douloureux.

De plus, M. Girard recommande de n'user qu'avec précaution de l'acide oléique dans les cas de vésicule très surdistendue, et d'obstruction un peu ancienne.

Nous réunissons à la suite des indications et contre-indications de l'acide oléique, les observations que nous avons pu recueillir, soit dix-sept ; nous y ajoutons deux observations personnelles, que

nous avons prises durant les 4 mois de pratique médicale que nous venons d'accomplir. Nous regrettons de n'avoir pu trouver dans les services d'hôpitaux quelques observations à ajouter à toutes celles que nous publions, mais les cas de lithiase biliaire ne sont guère hospitalisés, si ce n'est dans les services de chirurgie, pour y être opérés, et il est assez rare de trouver dans ceux de médecine des malades en cours de coliques hépatiques.

OBSERVATION I

(Docteur S. ARTAULT de Vevey)

M^{lle} M..., 22 ans, souffre depuis trois ans, à la suite de dyspepsie opiniâtre et de dilatation de l'estomac, d'accès de coliques hépatiques qui la prennent très régulièrement au moment de ses règles; ni le régime strictement observé, ni les traitements essayés jusqu'ici n'ont pu enrayer cette lithiasé.

J'ai l'occasion de la traiter pour une affection des bronches en mars 1896, et comme elle se plaint devant moi, vers le mois d'octobre, d'avoir souffert plus violemment que de coutume, de cet accident pour lequel son médecin ordinaire la traitait d'habitude; je lui conseille, son père étant commissionnaire en médicaments, de se procurer des capsules d'acide oléique et d'en prendre une de 0 gr. 50 le matin à jeun, pendant dix jours par mois avant ses règles. Dès le premier mois les accès font défaut; pendant deux ans consécutifs elle a continué ce traitement et n'a plus eu un seul accès; elle a cru pouvoir l'abandonner au bout de ce temps et s'en est bien trouvée. Elle s'est mariée en 1899. Je l'ai revue en mai 1900, et elle m'a dit qu'elle avait été reprise d'un accès dans le courant du mois de janvier dernier, à la suite de son voyage de noce, mais qu'elle s'était de nouveau mise au traitement de l'acide oléique pendant dix jours par mois et qu'elle n'avait plus souffert depuis.

OBSERVATION II

(Docteur S. ARTAULT de Vevey)

M. C..., industriel, âgé de 55 ans, est un homme puissant, congestif, qui a eu quelques accès de goutte, un peu d'albumine dans ces dernières années, et qui depuis 1890 est sujet à

dès accès de coliques hépatiques réguliers, au printemps et à l'automne.

Ces accès se renouvellent en outre dans les intervalles à la suite du moindre écart de régime ou de quelque fatigue. Tout en habitant Paris, M. C... dirige ses usines dans l'ouest et y fait de fréquents voyages. Or, il est rare qu'à la suite d'une nuit passée en chemin de fer, il ne soit pris d'un accès dès son arrivée.

C'est précisément dans ces conditions que j'eus l'occasion de voir M. C... en octobre 1895. Les secousses de la voiture le ramenant de la gare d'Orléans au boulevard Malesherbes où il habite l'avaient beaucoup fatigué, et il avait prévu que cela lui provoquerait un accès de coliques hépatiques; aussi m'avait-il fait prévenir. Je le trouve en effet en plein accès. J'arrive d'abord à calmer les douleurs par les procédés les plus rapides (potion avec : antipyrine, 4 grammes, eau chloroformée, 100 grammes; sirop diacode, 50 grammes, à laquelle je donne en ce cas la préférence), et j'institue dès le soir même le traitement à l'acide oléique pur en capsules de un gramme à prendre une matin et soir. La journée du lendemain se passe très calme; dès le troisième jour, je ne fais plus prendre qu'une capsule matin et soir de 0 gr. 50.

M. C... a été beaucoup plus vite remis que d'habitude à la suite de cet accès et n'a pas eu d'ictère, comme aux autres crises. Quatre calculs gros comme des noisettes ont été trouvés dans les selles.

Pendant deux mois consécutifs, je fais prendre une capsule de 0 gr. 50 chaque matin à jeun. Puis je recommande au malade, tout en continuant son régime, de faire une cure tous les trois mois pendant quinze jours avec une capsule d'un gramme d'acide oléique le matin à jeun, et M. C... chez qui les accès étaient cependant très fréquents n'en a plus souffert depuis qu'une fois.

Cette rechute mérite même une mention spéciale, M. C... se trouvait en province et n'ayant plus de capsules d'acide oléique, il en demanda à son pharmacien ordinaire de S... Il

prenait donc depuis quelques jours les capsules en question. quand ayant fait une longue course en voiture, il se sentit menacé d'un accès qui le prit en effet dans la nuit. Quelques jours plus tard il vint à Paris et ne manqua pas de me signaler cet accroc à ma thérapeutique; comme j'avais lieu de m'en étonner, je le priai de me montrer les capsules qu'il avait prises et je ne fus pas peu surpris de voir dans des capsules cylindriques à emboîtement un corps pulvérulent grisâtre qui était un mélange d'acide stéarique avec une poudre inerte. Je ne fus donc plus surpris de l'insuccès de la médication et j'eus immédiatement l'occasion de constater l'efficacité de l'acide oléique contre les accès même en évolution, car M. C..., que son voyage et la course en voiture avaient fort fatigué, fut pris le lendemain de son arrivée d'un nouvel accès, que trois capsules de un gramme prises de deux heures en deux heures arrêtaient radicalement.

Depuis ces accidents qui eurent lieu en 1897, M. C... n'a plus eu d'accès et cependant, j'insiste sur ce fait, il en souffrait régulièrement avant l'institution du traitement par l'acide oléique au moins trois fois par an.

OBSERVATION III

(Docteur ARTAULT DE VEVEY)

M^{me} A..., 28 ans, employée au Louvre, est sujette depuis l'âge de 18 ans à des accès périodiques de coliques hépatiques d'une extrême violence; son père et sa mère sont goutteux. Elle n'a pas jusqu'à présent fait de maladie grave, mais elle était très sujette avant d'être prise de ses crises, à des accès de migraine. Les accès étaient presque toujours précurseurs des règles au moins une fois sur trois, et leur périodicité assez régulière était très pénible pour la malade qu'ils obligeaient à interrompre son service dans une maison où la discipline est dure et menaçaient de lui faire perdre sa place.

J'eus en janvier 1896 l'occasion de lui recommander l'usage des capsules d'acide oléique pur à 0 gr. 50, le matin à jeun, pendant dix jours par mois. Elle suivit assez régulièrement son traitement pendant les deux premières années et n'eût aucun accès durant cet intervalle. En revanche elle eut deux grossesses excellentes, fait remarquable, car dans deux grossesses antérieures elle eût à souffrir d'une manière presque mensuelle d'accès aigus de lithiasse biliaire.

De 1898 à 1900, où elle mourût, en mars, de tuberculose pulmonaire, à laquelle les grossesses avaient aidé, elle n'eût jamais un seul accès de coliques hépatiques.

OBSERVATION IV

(Docteur ARTAULT DE VVEY).

M^{me} B..., 46 ans, n'a eu comme antécédents morbides qu'une attaque de rhumatisme aigu 10 ans auparavant, à la suite des émotions de la mort de son mari et des ennuis d'une liquidation commerciale, elle fût prise d'accès de coliques hépatiques à deux reprises dans le courant de l'année 1896. Lié avec son fils, je lui recommandai de faire prendre à M^{me} B..., des capsules d'acide oléique pendant 10 jours par mois. Elle n'a plus suivi ce traitement depuis 1898, et cependant elle n'a jamais été reprise d'accidents lithiasiques.

OBSERVATION V

(Docteur ARTAULT DE VEVEY).

M^{me} Alex..., 69 ans, est depuis plusieurs années emphysémateuse et cardiaque, mais l'affection qui la fatigue et l'affecte le plus est la lithiasse biliaire dont elle souffre par accès trois

ou quatre fois par an, d'une manière régulière, dans l'été surtout où elle commet des écarts de régime. Ces accès n'ont jamais manqué de se produire depuis plus de 10 ans, sans laisser une année d'intervalle, tandis qu'autrefois ils étaient plus espacés et ne se montraient parfois que tous les deux ou trois ans.

Depuis deux ans déjà M^{me} Alex... prend des capsules d'acide oléique de 0,50 centigr. le matin à jeun, tous les deux mois, pendant 10 jours, et n'a pas eu un seul accès franc. Il y a quelques semaines étant restée plusieurs mois sans en prendre, et s'étant permis l'absorption de tomate, elle eût une nuit une menace d'accès qui s'effaça devant la prise immédiate d'un gramme d'acide oléique.

OBSERVATION VI

(Docteur GIRARD).

Résumé: M^{me} C. . , 37 ans, début en 1904, quatre crises en 2 ans, vue la premier fois en décembre 1906 au cours d'une crise violente; calmée rapidement par le traitement oléique; pas de nouvelles crises depuis 3 ans.

Trois crises 2 ans auparavant ayant motivé un séjour à Vichy de trois semaines, rien l'année suivante.

En décembre 1906, en l'absence du médecin traitant, je fus appelé auprès de cette malade que je trouvai en pleine crise hépatique : douleurs très vives généralisées à tout l'abdomen avec prédominance dans l'aire de la vésicule, vomissements, teintes subictériques, urine légèrement bilieuse, pas de température. Je confirmai facilement le diagnostic déjà porté de coliques hépatiques. La crise durait depuis neuf jours, pendant cette période toute la thérapeutique en usage avait été employée sans résultat, seules les injections de morphine

répétées matin et soir apportaient un soulagement de quelques heures.

Je conseillai à M^{me} C... l'usage d'acide oléique sous la forme spécialisée de capsules d'olivéol que m'avait fait connaître un article de la *Province médicale*.

Après avoir fait au préalable une injection de morphine, je lui prescrivis une capsule matin et soir pendant huit jours, et l'engageai vivement à renouveler l'année suivante la saison thermale qu'elle avait négligé d'accomplir cette année. Quinze jours après ma visite seulement, M^{me} C... vint me voir à mon cabinet, j'appris alors que l'effet des capsules avait été très rapide; les douleurs calmées par l'injection de morphine étaient bien réapparues, mais avec une intensité moindre, progressivement décroissante durant quarante-huit heures environ.

L'examen signalait une sensibilité assez vive. J'insistai pour que le traitement fût continué à raison d'une capsule chaque matin, et pour qu'au printemps suivant la malade partit à Vichy; mais par la suite, devant l'amélioration progressive de son état et retenue par ses occupations professionnelles, elle différa sa cure alcalino-thermale jusqu'en septembre.

J'ai eu, il y a trois mois, l'occasion de revoir M^{me} C... Elle n'avait pas pris le moindre accident hépatique, elle continue l'usage d'une capsule tous les matins les quinze premiers jours de chaque mois.

OBSERVATION VII

(Docteur GIRARD).

Résumé: M. P...., 53 ans. Début en 1866, trois crises par an en moyenne jusqu'en février 1907; à cette date, crise calmée cinq heures après le début du traitement oléique, En 1908 crise

légère après suppression durant quelques mois du traitement ; ce dernier l'a depuis très régulièrement exécuté ; pas de nouveaux accidents.

M. P..., employé de soierie, sans antécédents héréditaires, a pris, il y a 12 ans, une série de coliques hépatiques d'intensité variable ; depuis cette époque, celles-ci se sont renouvelées assez périodiquement trois à quatre fois chaque année ; cependant le malade a observé rigoureusement les prescriptions qui lui ont été faites.

Je vis M. P... pour la première fois pendant une crise particulièrement violente ; le diagnostic était évident ; foie et surtout vésicule très douloureux, coloration légère des conjonctives et de la face qui s'accrut les jours suivants, urines foncées renfermant des pigments biliaires. La crise dura trente-six heures environ pendant lesquelles je fus obligé de recourir à deux injections de morphine. Durant trois semaines, le foie demeura très sensible.

Les trois années suivantes, c'est-à-dire jusqu'en 1907, le malade, auquel j'avais conseillé l'usage de deux cuillerées à soupe d'huile d'olive à prendre tous les matins à jeun, reprit cependant régulièrement ses crises ; elles furent en général moins violentes, deux seulement réclamèrent une injection de morphine.

En février 1907, à la suite d'une nouvelle colique d'acuité moyenne, je prescrivis à M. P... l'emploi d'une capsule d'acide oléique matin et soir durant huit jours ; la première capsule calma la douleur cinq heures environ après son absorption ; le foie garda un peu de sensibilité pendant quelque temps. Au bout de huit jours, je fis continuer l'usage d'une capsule le matin durant vingt jours le premier mois, quinze jours les trois mois suivants, dix jours les autres mois.

M. P... demeura jusqu'en septembre 1908 sans aucun trouble hépatique ; à cette époque, à la suite d'un voyage d'un mois que ses occupations personnelles l'avaient contraint d'effectuer, il eut une crise légère qui disparut d'ailleurs rapidement sous l'action de l'acide oléique. Cette rechute doit être

mise au compte de la négligence du malade qui, depuis quelques mois prenait très irrégulièrement ses capsules et n'en avait pas fait usage durant le temps de son voyage.

Depuis un an le malade, qui suit très exactement mes prescriptions, n'a pas eu de nouvelle rechute.

OBSERVATION VIII.

(Docteur GIRARD)

Résumé : M. M..., 43 ans, première crise en 1901, série de crises par la suite. En février 1907, crise calmée cinq heures après l'ingestion d'une première capsule ; depuis, traitement suivi rigoureusement ; pas de nouvelles crises.

M. M... deux crises en 1901, pas de récurrence pendant deux ans et demi, puis retour périodique, deux ou trois poussées de coliques hépatiques chaque année, presque toutes nécessitant l'usage de la morphine, auquel le malade a été habitué. Sur mon conseil, il a fait un traitement à Vichy en 1903 ; une crise pendant le traitement, une autre en novembre, deux durant l'année 1906. La cure de Vichy semble avoir modéré l'intensité des crises, mais n'en a pas diminué le nombre. En février 1907, nouvelle crise calmée une heure après l'ingestion de la seconde capsule, prescrite cinq heures après la première.

Depuis cette époque, pas de nouvelles crises. Le malade a pris, les quinze premiers jours de chaque mois, une capsule tous les matins ; depuis six mois le traitement n'est suivi, sur mes conseils, que tous les deux mois.

OBSERVATION IX

(Docteur GIRARD)

Résumé: M^{me} G..., 62 ans, début très lointain, crises frustes assez fréquentes chaque année. En 1907, je prescris le traitement oléique; celui-ci est mal observé et n'est mis à profit qu'à l'approche des crises; ces dernières sont rendues moins fréquentes, moins longues; la malade éprouve pendant quelques heures seulement une sensation pénible du côté droit plutôt qu'une crise véritable.

Les débuts semblent assez éloignés, mais la malade ne peut préciser l'époque des premières crises, celles-ci furent d'ailleurs très espacées les unes des autres; plusieurs années le côté droit resta plus ou moins sensible dans l'intervalle des crises. Cette sensibilité s'augmente surtout quand la malade se courbe pour se baisser.

Ma première visite remonte à décembre 1905 et fut motivée par une fracture de jambe. L'immobilisation dans une gouttière plâtrée détermina une constipation opiniâtre qui fut la cause d'un nouvel accident lithiasique assez aigu. Le diagnostic de colique hépatique qui, antérieurement, n'avait pas été indiqué à la malade, ne me parut évident qu'après la crise, à la suite d'un ictère bien accusé qui persista une dizaine de jours; nouvelles coliques deux mois et demi environ, et en mai 1907 M^{me} G... vint me consulter seulement quelques jours après l'éclosion de la dernière crise; le foie restait douloureux à la pression, mais plus de douleurs spontanées; je lui conseillai le traitement oléique à raison d'une capsule les quinze premiers jours de chaque mois.

Je n'ai pas revu cette malade. Je sais cependant qu'elle éprouve de loin en loin des douleurs au niveau de son foie, sans toutefois avoir eu de nouvelles crises hépatiques. J'ai su que cette amélioration seulement partielle s'expliquait par l'insouciance de l'intéressée qui oubliait trop facilement son traitement pour n'en user qu'à l'approche de la douleur.

OBSERVATION X

(Docteur GIRARD)

Résumé: M. V..., 57 ans. Insuffisance aortique; accidents lithiasiques depuis douze ans, crises multiples chaque année. Traitement oléique commencé en 1907; suppression des crises jusqu'en 1909. Le malade est mort de pneumonie grippale.

M. V..., a eu des poussées multiples de rhumatisme articulaire aigu, et consécutivement insuffisance aortique. La première atteinte hépatique remonte à douze ans environ; depuis crises assez fréquentes; deux à cinq chaque année, mais relativement tolérables. Le malade a, à plusieurs reprises, trouvé des calculs dans ses selles.

De 1903, époque de ma première visite, jusqu'en décembre 1906, j'ai surtout surveillé l'état du cœur limitant ma thérapeutique hépatique au salicylate et au benzoate de soude. A cette dernière date, à la suite d'une petite crise, je prescrivis le traitement oléique ordinaire; une capsule les matins pendant les dix premiers jours de chaque mois; action rapide et définitive, car le malade est mort, en mars 1909, de pneumonie grippale, sans avoir eu de nouveaux accidents lithiasiques.

OBSERVATION XI

(Docteur GIRARD)

Résumé: M^{me} D..., 43 ans, coliques hépatiques depuis l'âge de trente-cinq ans, crises très douloureuses chaque année. En 1907, crise violente calmée cinq heures après le début du traitement. Depuis, pas de récurrence.

Coliques hépatiques depuis l'âge de trente cinq ans; trois ou quatre atteintes par an, très violentes, piqûres de morphine

chaque fois; cinq saisons consécutives à Vichy de 1903 à 1907. La cure alcalino-thermale procura une amélioration relative; crises aussi fréquentes mais moins douloureuses et plus tolérables.

Au cours d'une crise assez violente, la malade qui se trouvait en relations avec M, M..., (observ. VIII) et qui connaissait les résultats qu'avait obtenus celui-ci avec l'olivéol, me fit appeler en consultation avec son médecin traitant, en mai 1907. Nous instituâmes d'emblée le traitement à raison d'une capsule toutes les trois heures jusqu'à quatre capsules; les jours suivants, une capsule matin et soir durant dix jours. Les douleurs s'amendèrent deux heures après la seconde capsule et disparurent totalement une heure après l'absorption de la troisième. Je revoyais M^{me} D..., avec son médecin traitant, dix jours après sa crise; l'état était excellent, le traitement fût prolongé à raison d'une capsule les vingt premiers jours de chaque mois pendant deux mois, les quinze premiers jours seulement les mois suivants. Depuis cette époque la malade n'a jamais eu de crises; elle continue son traitement très régulièrement; sur nos conseils, elle a fait un séjour à Vichy une dernière fois, il y a 2 ans. A partir de cette époque. elle n'y est pas retournée.

OBSERVATION XII

(Docteur GIRARD)

Résumé : M^{me} D..., 51 ans, accidents lithiasiques relevant de l'alcoolisme. Suppression de l'alcool, traitement oléique, plus de crises depuis 3 ans.

Les premiers accidents hépatiques relèvent de la ménopause; la malade, durant cette période, a contracté l'habitude de prendre chaque matin une demi-tasse de liqueur d'arquebuse dans « l'espoir de combattre les effets de l'âge

critique ». Cet éthylysme inconscient détermina en septembre 1907, des accidents hépatiques relevant de lithiase biliaire ; la suppression de toutes les boissons alcooliques et l'usage de l'olivéol aux doses déjà indiquées dans les observations précédentes empêchèrent le retour de nouvelles coliques.

OBSERVATION XIII

(Docteur GIRARD)

Résumé : M. B. . . , 79 ans. Premières crises à 45 ans, qui se renouvelèrent durant trois ans, puis disparition jusqu'en 1908. A cette époque, crises hépatiques multiples, la dernière calmée trois heures après le traitement oléique ; pas de récédive sous l'influence de ce dernier. Au début de 1909, traitement oléique supprimé au cours de rhumatismes, retour des crises arrêté jusqu'à ce jour par la reprise du traitement.

Le malade a eu des coliques hépatiques à 45 ans, ayant motivé trois séjours à Vichy. A la suite de ce traitement, l'état s'est amélioré, et le malade n'a pas eu de nouveaux troubles lithiasiques jusqu'en août 1908. A cette époque, il eut, au cours d'une indigestion banale, une première crise fruste que je ne pus diagnostiquer. Une seconde crise, quinze jours environ après la première, me permit de préciser la nature hépatique des douleurs et d'instituer le traitement à l'olivéol que le malade continua jusqu'en décembre de la même année. Amélioration rapide et disparition complète des crises. En décembre M. B. . . , qui avait changé de résidence, fut atteint de rhumatisme articulaire aigu, le traitement hépatique fut supprimé.

En mars 1909, nouvelles coliques. série de crises, jusqu'au jour où le premier traitement, que le malade avait interrompu, fut repris. Depuis mai, aucun retour.

OBSERVATION XIV
(Docteur HINGLAIS), inédite

M. J... , cultivateur, 61 ans.

Antécédents héréditaires : Père atteint de cholélithiasie ainsi qu'une sœur âgée de 51 ans.

Antécédents personnels : Rhumatisme articulaire aigu, il y a 5 ans. Depuis 4 ans, troubles digestifs avec amaigrissement, faciès terreux avec accès frustes de coliques hépatiques, sans ictère, pris pour des crises de gastralgie. Au mois de novembre 1910, colique hépatique violente suivie de décoloration des selles, ictère, foie gros et douloureux.

Traitement classique : morphine, huile d'olive (2 verres à liqueur par jour), grands lavements, eau alcaline, etc... Au bout de 10 jours les symptômes ne s'amendant pas, je prescrivis l'olivéol (4 capsules par jour). Au bout de trois jours les selles redeviennent colorées, réaction de Gmelin moins nette, les souffrances, l'ictère disparaissent, le malade reprend son travail et prend, à deux reprises différentes, à 15 jours d'intervalle, 20 capsules d'olivéol.

Depuis, le malade n'a plus eu d'accès, soit classiques, soit frustes ; le teint, bilieux depuis plusieurs années, est devenu normal et le malade a engraisé, n'ayant plus aucun trouble digestif, bien qu'il soit impossible de lui faire suivre un régime.

Séjour à Vichy en août 1910.

Il semble, dans ce cas, que l'acide oléique a eu une action très nette sur la disparition des calculs, existant depuis longtemps dans la vésicule biliaire et déterminant, à des intervalles rapprochés, des crises subaiguës de colique hépatique, des troubles digestifs et une douleur à peu près constante au niveau de la vésicule.

OBSERVATION XV

(Docteur HINGLAIS), inédite

M^{me} B..., 35 ans. — Rien d'intéressant dans ses antécédents héréditaires ou personnels.

Première crise de coliques hépatiques pendant une grossesse, il y a 4 ans. Depuis, troubles digestifs.

En 1908, grossesse gémellaire et deuxième crise de coliques hépatiques très violentes, avec ictère. J'institue, dès le début, le traitement, par l'olivéol, les symptômes s'amendent dès le lendemain, la malade ne souffre plus et reprend ses occupations au bout de 4 à 5 jours.

Troisième crise en janvier 1909, léger subictère des conjonctives. Le traitement par l'olivéol est repris ; depuis, la malade n'a présenté aucun signe de cholélithiasse.

Séjour à Vichy en 1910.

OBSERVATION XVI

(Docteur HINGLAIS), inédite

M. P..., diabétique, albuminurique, 64 ans. A depuis 10 ans de la cholélithiasse avec crises aiguës 3 à 4 fois par an, en moyenne, malgré un séjour à Vichy trois années consécutives. A la suite d'une crise en 1909, je lui prescris l'olivéol ; il présentait encore de l'ictère un mois après sa crise, mais plus de douleur dans son hypocondre droit. Depuis, le malade prend de l'olivéol à titre préventif (un globule par jour) pendant 10 jours tous les mois et une cuillerée à bouche d'huile d'olive tous les matins pendant les 20 autres jours.

Il n'a pas eu une seule crise pendant l'année dernière.

OBSERVATION XVII

(M. le Professeur agrégé GERBAULT, Montpellier).

Personnelle. — Atteint de crises de coliques hépatiques très fréquentes et très vives j'ai fait usage de capsules d'acide oléique spécialisé sous le nom d'olivéol, à raison de 2 capsules par jour; les crises se sont espacées tout d'abord et voici 3 mois (6 novembre) que je n'en ai plus, ce qui pour moi constitue une guérison presque certaine.

De plus, j'ai pu constater, à deux reprises, que l'olivéol à la dose de 3 ou 4 capsules, amenait la cessation presque immédiate des douleurs.

Ce médicament semble donc être un agent curatif de premier ordre, il est, de plus, un agent de prophylaxie indiscutable.

OBSERVATION XVIII

(Personnelle).

M. M..., 65 ans, eut recours à nos soins au mois d'août 1910. Ce malade est un vieux tousseur, emphysémateux qui, depuis 12 ans, souffre de troubles digestifs.

A l'examen, langue très saburrale, teint jaunâtre; le ventre est fortement ballonné et douloureux à la pression, au niveau de l'hypocondre droit; le foie hypertrophié dépasse les fausses côtes d'un travers de doigt; mais l'état fortement adipeux de la paroi abdominale, gênant la palpation, il n'est pas possible de percevoir et de délimiter nettement la vésicule. L'urine rougeâtre et rare donne une réaction de Gmelin positive. Après un interrogatoire, rendu difficile par l'impossibilité d'obtenir des renseignements précis chez un paysan alcoolique, j'ai pu

cependant avoir la conviction que ce malade avait eu de fréquentes coliques très douloureuses, qui devaient être en réalité rapportées à de la lithiasc calculeuse. Aussi j'instituai le traitement suivant : purgation saline, eau de Vichy et capsules d'acide oléique, à raison de 2 capsules (dosées à 0 gr. 50) par jour. 8 jours après, l'amélioration était très sensible : appétit redevenu normal, faciès moins jaune, digestion plus facile, et surtout, la région de l'hypocondre droit à peine douloureuse.

Le malade, se sentant soulagé, fit d'autant moins de difficulté pour continuer le traitement, que je pus, grâce à l'amabilité de M. Etiévant, mettre gratuitement à sa disposition les capsules d'acide oléique nécessaires.

C'est ainsi que, depuis 4 mois, ce malade prend régulièrement 20 capsules par mois ; son état se maintient satisfaisant, pas de nouvelles coliques, les téguments ont repris une coloration presque normale, le foie reste gros, mais n'est plus douloureux à la pression ; ce malade a, du reste, un passé éthylique plus que suffisant pour justifier l'hypertrophie. A ma dernière visite, 15 décembre 1910, le malade me manifestait sa satisfaction, il n'a, en effet, pas eu le moindre retour d'accident douloureux.

OBSERVATION XIX

(Personnelle).

M^{me} B..., 56 ans, petite rentière retirée à la campagne après 35 ans de résidence à Paris, en qualité de femme de chambre.

Cette malade, très intelligente et très renseignée sur son état, souffre, depuis 16 ans, de crises hépatiques. Elle a consulté de nombreux médecins, soit à Paris, soit à Vichy, où elle fit consécutivement 5 saisons avec ses maîtres. Nerveuse et inquiète de son état, elle s'est soumise rigoureusement au traitement que je lui ai prescrit.

C'est ainsi que, depuis 5 mois, cette malade prend régulièrement 20 capsules d'acide oléique par mois, sans aucun phénomène d'intolérance et sans inconvénient d'aucune sorte. Actuellement elle a un état digestif excellent, le faciès a une coloration normale, très légère teinte subictérique des conjonctives, l'appétit est bon et la digestion facile. Les selles sont colorées normalement et les urines, claires et jaunâtres, ne donnent pas de réaction de Gmelin. Le foie, de dimension à peu près normale, n'est pas douloureux, la palpation de la vésicule est négative.

Ce laps de temps est, évidemment, insuffisant pour pouvoir, dès à présent, conclure à une guérison durable ; il reste cependant acquis que les accidents lithiasiques qui, 5 à 6 fois par an, au dire de la malade, déterminaient chez elle de violentes crises de coliques hépatiques, n'ont pas réapparus pendant ce semestre.

L'amélioration obtenue est très sensible et semble persister pendant une période plus grande que celles qui, habituellement, séparaient 2 crises.

*
* * *

Les résultats relatés dans ces diverses observations ont été expliqués par leurs auteurs de façons différentes ; c'est ainsi que le Docteur Artault de Vevey interprétait l'action de l'acide oléique dans la lithiase biliaire d'une façon hypothétique un peu complexe. Reprenant la genèse de la colique hépatique, l'auteur s'exprime de la manière suivante : « L'acception biologique de la formation des calculs biliaires qui provoquent dans la majorité des cas la colique hépatique, est que la cholestérine se précipite dans la bile quand le cholate de soude y est ou

y devient insuffisant, comme lorsque la cholestérine augmente par ralentissement des oxydations. Les calculs sont en effet formés en grande partie de cholestérine avec des carbonates ou phosphates de chaux en plus ou moins grande quantité, suivant les tempéraments; on y trouve même des métaux, cuivre, fer, manganèse, et en général tous les corps qui s'éliminent en combinaisons organiques par le foie ou s'y accumulent.

Dans les conditions ordinaires, la cholestérine est maintenue en dissolution dans la bile par les sels des acides biliaires; or ces acides biliaires sont l'acide glycocholique ou cholique, et l'acide taurocholique ou choléique formés réciproquement d'un acide non azoté, l'acide cholatique et de glycocolle dans le premier cas, et de ce même acide cholatique et de taurine dans le second. Ils peuvent d'ailleurs, sous certaines influences (fixation d'eau) se décomposer en leur acide cholatique et leurs constituants azotés. Or, ce qui fait l'intérêt de l'acide cholatique, c'est qu'il n'est pas azoté et peut être considéré comme un corps renfermant un noyau d'acide gras.

Partant de ce principe, je m'étais demandé: comment l'huile d'olive pouvait agir sur la lithiase biliaire et quel était celui de ses principes qui était l'agent spécifique en l'occurrence. Or, depuis Freericks, Stadeler, Frøehde, l'acide cholatique peut être considéré comme un acide benzoïque auquel s'annexerait un groupement atomique voisin de l'acide oléique, et justement c'est l'acide qui domine dans l'huile d'olive,

De là à supposer qu'il était le principe actif de cette huile dans la colique hépatique et à songer à l'ordonner préventivement contre la lithiase biliaire, il n'y avait qu'un pas. »

Pour M. Girard, l'acide oléique est bien le principe actif de l'huile d'olive, mais ses qualités de dissolvant ne semblent pas intervenir dans son action sur l'élimination du calcul de cholestérine.

Les expériences de Rosemberg ont montré, chez le chien, que l'huile avait une action manifeste sur la sécrétion de la bile ; la sécrétion biliaire est sensiblement augmentée par l'ingestion de 100 gr. d'huile, et cette augmentation se produit surtout une heure environ après l'absorption. D'autre part, la bile ainsi obtenue d'après Troitzky est plus riche en substances solides, mais surtout plus riche en eau ; elle est plus liquide, plus filante que la bile normalement sécrétée.

Or, cette action cholagogue très limitée par suite de la quantité faible d'acide oléique libre renfermée dans l'huile, devient très marquée avec l'acide oléique pur ; la bile sécrétée sous son action joue dans la lithiase biliaire un double rôle.

Un rôle chimique par le fait signalé par Troitzky de la diminution du rapport de la cholestérine aux sels biliaires, ceux-ci s'augmentent plus rapidement que celle-là. Les sels biliaires en excès viennent en contact du calcul et agissent comme ramollissant et dissolvant de celui-ci.

Un rôle mécanique, car la bile hypersécrétée remplit la vésicule, garnit le cholédoque jusqu'au

niveau du calcul; les voies biliaires, sous l'afflux biliaire, se trouvent progressivement dilatées; la lumière du cholédoque qui, au début de la colique était insuffisante au passage du calcul s'accroît progressivement, facilitant d'autant la migration de ce dernier jusqu'au duodenum. »

A notre avis :

L'action cholagogue détermine une chasse biliaire suffisante pour l'évacuation d'une vésicule renfermant des boues biliaires épaisses qui seules seraient incapables de s'écouler jusqu'au duodénum et produisent par stagnation l'occlusion plus ou moins marquée du cholédoque.

Il est probable que cette action excito-sécrétante sur la cellule hépatique dans bon nombre des observations que nous relatons, a seule concouru aux résultats positifs qu'elles signalent, mais dans la lithiase calculeuse il faut admettre qu'une action modificatrice doit s'exercer sur le calcul de cholestérine pour modifier ses dimensions primitives et lui rendre possible sa migration jusqu'à l'intestin. L'acide oléique interviendrait, dans ces cas, en pénétrant dans les voies biliaires et en fluidifiant le calcul, la chasse biliaire à ce moment achèverait l'évacuation de la vésicule.

Les résultats cliniques que nous venons de signaler dans nos observations semblent bien confirmer les résultats expérimentaux que nous avons obtenus par des procédés malheureusement un peu empiriques.

CHAPITRE V

Posologie

L'acide oléique ne se prescrit actuellement que sous la forme capsulée. L'odeur et surtout la saveur très nauséuse de l'acide oléique ordinaire ne permettant pas son emploi en liquide non enrobé.

La forme spécialisée sous le nom d'olivéol, qui est la seule que nous ayons employée, est dosée à raison de 0 gr. 50 par capsule, d'acide oléique.

Ce produit ne semble pas toxique, même à forte dose, c'est ainsi que nous avons pu faire absorber à des chiens des doses massives de 60 gr. sans avoir de phénomènes d'intoxication. Nous avons nous même pris jusqu'à 10 capsules d'olivéol successivement sans éprouver d'intolérance gastrique, si ce n'est quelques nausées.

Le docteur Girard signale que l'ingestion consécutive de 8 ou 10 capsules détermine des douleurs dans l'hypocondre droit, rappelant assez celles que donne le santal au niveau des reins.

Au point de vue posologique, nous conseillons dans les accidents aigus de lithiase une capsule toutes les 4 heures jusqu'à disparition complète des

phénomènes douloureux; les jours suivants, une capsule matin et soir pendant une dizaine de jours, puis durant plusieurs mois, les 10 ou 20 premiers jours de chaque mois, suivant que les crises antérieures auront été espacées ou rapprochées les unes des autres.

Dans les cas d'ictère catarrhal une capsule matin et soir pendant toute la durée de l'ictère; continuer ensuite durant quelques jours à raison d'une capsule tous les soirs.

Dans l'angiocholite infectieuse, une capsule matin et soir, tant que durera l'infection, continuer même durant quelque temps ensuite à raison d'une capsule tous les jours ou tous les deux jours.

Dans les maladies infectieuses susceptibles de complications hépatiques, une ou deux capsules par jour, à l'approche de la défervescence.

A ces prescriptions il sera ajouté le traitement diététique, en usage pour l'affection à laquelle celles-là s'adressent.

Nous ne connaissons pas d'incompatibilité médicamenteuse à l'acide oléique, par suite, le traitement que nous venons rapidement de passer en revue peut être sans aucun danger conjugué à toute autre médication qui pourrait être jugée utile.

CONCLUSIONS

- I. — L'action de l'huile d'olive dans la lithiase biliaire relève, à notre avis, de l'acide oléique libre que cette huile renferme.
- II. — L'usage de l'acide oléique dans les affections hépatiques a été indiqué pour la troisième fois en 1901, par M. Artault de Vevey.
- III. — Cet acide s'obtient :
- a) Par saponification du suif par la potasse ;
 - b) Avec l'huile d'olive par cristallisations successives des sels de baryum d'acides gras dans le benzène.
- IV. — L'acide oléique présente les caractères physiques suivants :
- a) Poids spécifique 0,898 à 14° ;
 - b) Point d'ébullition 153° à 0^{mm} de pression ;
 - c) Coloration jaune clair ;
 - d) Odeur et saveur d'huile légèrement rance ;
 - e) Indice d'iode de 90,07.

V. — L'acide oléique :

- a) Dissout les calculs de cholestérine ;
- b) Traverse la membrane dialysante ;
- c) Excite la sécrétion biliaire.

VI. — L'acide oléique doit être conseillé :

- a) Dans la lithias biliaire ;
- b) Dans l'ictère catarrhal, l'angiocholite et certains ictères graves ;
- c) Dans les affections générales d'origine infectieuse, où il y a intérêt à exciter la sécrétion biliaire.

VII. — L'acide oléique s'emploie en capsules dosées à 1 gr. 50 de principe actif :

- a) Dans les affections aiguës, à raison de une à quatre capsules ;
- b) Comme traitement préventif, à raison d'une capsule les 10 ou 15 premiers jours de chaque mois.

VU :

Le Président de la Thèse,

A. PIC.

VU :

Le Doyen,

L. HUGOUNENQ.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 5 janvier 1911.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

P. JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE

- Arbeiten d. d. Kaiserl Gesundheitsamte.*
ARNOZAN. — Traité de thérapeutique.
D^r ARTAULT DE VEVEY. — *Revue de thérapeutique médico-chirurgicale*, 13 septembre 1901, L'acide oléique dans la colique hépatique.
BALDI. — *Archives italiennes biologiques*, 1883.
BARUCH. — *Berichte*.
BAUCHMANN. — *Deutsche Medizinische Woche*, 1905, n° 19.
BEAUVISAGE. — Des matières grasses.
BEHAL. — Chimie organique.
BOLGAR. — *Aerztliche Zentral-Zeitung*, 1904, n° 46.
BOUCHARD. — Traité de pathologie générale.
BROUARDEL ET GILBERT. — Traité de médecine.
CASSAET ET CORNET. — *Archives cliniques*, Bordeaux 1897.
 Centralblatt f. d. gesam. Therapie, juillet 1897. « De l'eunatrol (oléate de soude) ».
CLEMM. — *Pharmakologische und therapeutische Rundschau*, 1905, n° 14.
 — *Berliner Klinik*, 1903, n° 180, p. 27.
CODEX MÉDICAMENTARIUS, 1908.
DASTRE. — *Archives de physiologie* 1890.
DOYON ET DUFOURT. — *Archives de physiologie* 1897.
ETIEVANT. — *Province médicale* 1903. « L'olivéol ».
FRÉMY. — *Encyclopédie chimique*.
GAILLARD. — *Médecine moderne*, 16 décembre 1893.
GASTON LYON. — Clinique thérapeutique.
GIRARD. — *Province médicale*, 22 janvier 1910. « Traitement des affections hépatiques par l'acide oléique ».
D^r LEWKONITSCH. — « Huile, graisse, cire ».
LJUBARSKI. — *Journ. pratic chimie*.
PLANCHON ET COLLIN. — Matière médicale.
ROSENHEIM. — *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1905, n° 41.
VIEILLARD BARON. — Thèse Lyon 1895.
WINTERBERG. — *Oesterreichische Aerzte*, 1905, n° 11.
 Thérapie der Gegenwart, 1904, p. 431.
WURTZ. — Dictionnaire de chimie.

